

蒋明璇, 岑婷, 吴璇, 等. 2型上皮-间质转化在组织器官纤维化中的研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (6): 142-146.

JIANG M X, CEN T, WU X, et al. Progress in research on type 2 epithelial-mesenchymal transition in tissue and organ fibrosis [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (6): 142-146.

2型上皮-间质转化在组织器官纤维化中的研究进展

蒋明璇, 岑婷, 吴璇, 齐雪, 郑恩沛, 翁梓媛, 施玲, 曹文欣, 胡长敏

(华中农业大学动物医学院, 湖北 武汉 430070)

摘要: 纤维化是指组织器官中细胞外基质过度沉积及结缔组织异常增生的病理过程, 其诱因多样且调控机制复杂, 目前尚缺乏有效的干预手段。研究证实2型上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 在组织器官纤维化的发生、发展中扮演关键角色, 本文阐述其机制作用与影响因素, 并总结和展望2型EMT通路抑制剂、天然生物活性物质以及靶向2型EMT的生物材料在干预纤维化中的研究进展, 以期对组织器官纤维化的干预治疗提供新思路。

关键词: 纤维化; 2型上皮-间质转化; 干预方法

中图分类号: S852 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-5130(2025)06-0142-05

Progress in research on type 2 epithelial-mesenchymal transition in tissue and organ fibrosis

JIANG Mingxuan, CEN Ting, WU Xuan, QI Xue, ZHENG Enpei, WENG Ziyuan,

SHI Ling, CAO Wengxin, HU Changmin

(College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract: Fibrosis refers to the pathological process characterized by excessive deposition of extracellular matrix and abnormal hyperplasia of connective tissue in tissues and organs. The inducing factors of this pathological process are diverse and their regulatory mechanisms are complex. Currently, there are no effective methods for intervention in this process. Studies have confirmed that type 2 epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays a crucial role in the occurrence and development of fibrosis in tissues and organs. This paper elaborates on the mechanism and influencing factors of EMT, and summarizes progress in research on type 2 EMT pathway inhibitors, natural bioactive substances, and biomaterials targeting type 2 EMT in the intervention of fibrosis and looks into future studies in this respect, in order to provide new ideas for the intervention and treatment of tissue and organ fibrosis.

Keywords: fibrosis; type 2 epithelial-mesenchymal transition; intervention methods

纤维化是指器官中细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 病理性沉积和纤维细胞大量增生形成结缔组织的病理过程^[1]。该病理过程常存在于持续性的慢性炎症中, 为修复受损组织2型上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 使上皮细胞逐渐失去上皮特征获得间质表型, 使紧密排列的上皮细胞转化为疏松的肌成纤维细胞, 此时异常形成的肌成纤维细胞会引起组织进行性纤维化和ECM过度沉积从而导致器官实质部分被破坏^[2], 但抑制炎症反

应对纤维化进程的干预效果有限^[3], 因此深入理解纤维化的发生及消退机制和细胞外基质病理性沉积的分子细节, 对寻找抑制纤维化的有效干预措施至关重要。

大量研究证明多数组织器官纤维化中均存在2型EMT现象, 即上皮细胞失去上皮特征并获得间质细胞表型的过程。研究表明EMT对纤维化过程中的肌成纤维细胞或成纤维细胞的形成中起到直接作用^[4], 因此预防或抑制EMT的过度发展很可能成为阻止纤维化进程的有效策略。本文综述EMT的作用机制及调控因素, 并总结靶向EMT干预组织器官纤维化中的研究进展, 以期对干预纤维化治疗提供新思路。

收稿日期: 2024-12-05; 修回日期: 2025-05-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32273087)

第一作者: 蒋明璇, 女, 硕士研究生

* 通信作者: 胡长敏, 教授, 博士生导师, 研究方向为动物疾病的精准防控与创新型诊断产品研发转化等, E-mail: hcm@mail.hzau.edu.cn。

1 2型 EMT 致组织器官纤维化的机制与作用

1.1 2型 EMT 的机制

2型 EMT 主要过程是上皮细胞间紧密、黏附、桥粒和间隙连接被破坏，顶端-基底极性丧失，细胞运动和侵袭能力、细胞凋亡抗性增强^[5]。间质标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和波形蛋白表达增强，上皮标志物 E-钙黏蛋白、闭锁小带蛋白-1 表达降低，特定的上皮细胞群转化成具有促纤维化和促炎活性的肌成纤维细胞^[6] (图 1)。基于上述分子标记物变化 Strutz 等^[7] 和 Okada 等^[8] 利用成纤维细胞特异蛋白-1、 α -SMA、波形蛋白解析组织器官纤维化相关的 EMT 进程。

大量研究表明 EMT 受多种信号通路和转录因子调控，在 EMT 中转化生长因子 β (TGF- β)、Wnt、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路均被激活，大量转录因子如锌指蛋白 (Snail) 家族转录抑制因子 Snail1 和 Snail2、锌指 E 盒结合同源蛋白 1 和 2、扭曲螺旋转录因子配合这些信号通路抑制上皮标志物基因转录，激活间质标志物基因转录与表达^[2]。处于慢性炎症中的上皮细胞逐渐获得间质细胞表型，大量肌成纤维细胞增生破坏组织结构和功能。

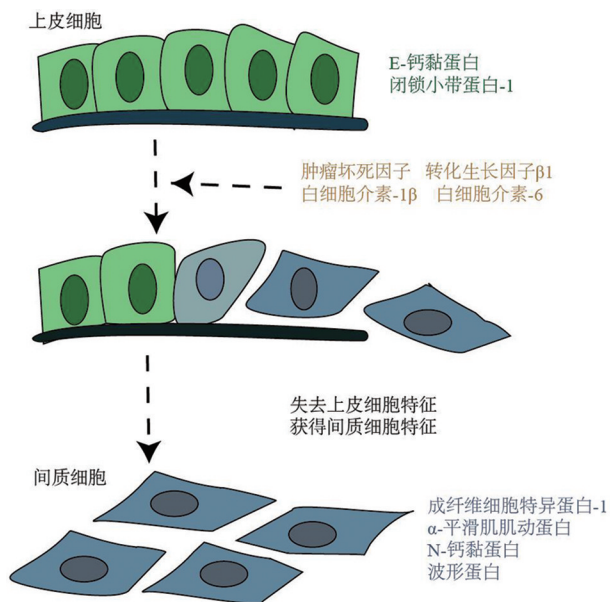


图 1 上皮间质转化机制

1.2 2型 EMT 的作用

1.2.1 2型 EMT 促进组织器官中的正常修复作用

2型 EMT 参与伤口愈合和组织修复过程，该过程中许多上皮和免疫细胞以及分泌的细胞因子、趋化因子和自由基共同协作消除刺激因子，同时将成纤维细胞修饰为肌成纤维细胞，促进血管生成和 ECM 的

产生。当炎症消除后 2 型 EMT 过程停止，各种因子和 ECM 逐渐降解^[1]。

1.2.2 2型 EMT 促进组织器官中的过渡纤维化作用

在慢性炎症性疾病中，2 型 EMT 不断进行且 ECM 过度累积，则会导致肾、肝、肺等多个组织器官的纤维化^[9]。对临床数据分析发现肾病患者的肾脏中发现间质样转化的肾小管上皮细胞，并且该细胞间质标志物的异常增加与肾脏纤维化程度正相关^[10-11]。在特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病以及慢性肝病患者的肺中也存在上皮标志物异常下调，间质标志物异常上调^[12-13]。面对这些现象 Zeisberg 等^[14] 分别在体内体外试验中证明利用骨形态发生蛋白 (bone morphogenic protein, BMP) -7 可促进 E-钙黏蛋白、闭锁小带蛋白-1 的重新表达抑制 TGF- β 1 诱导的 EMT，特别是在体内试验中发现利用 BMP-7 治疗可显著缓解小鼠肾小管萎缩和间质成纤维细胞的积累，治疗后期小鼠肾功能明显恢复。因此通过促进上皮标志物表达、抑制组织器官间质标志物的表达水平从而抑制 EMT 缓解纤维化进程，也是抑制和治疗器官纤维化的一种较好方法。

1.3 纤维化的影响因素及通路

1.3.1 细胞因子

转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 是促纤维化的经典因子。纤维化过程中 TGF- β 1 异常表达，并促进上皮细胞和间质细胞中胶原蛋白和纤连蛋白的产生、细胞外基质的积累，募集和分化成纤维细胞，并诱导成纤维细胞分化为肌成纤维细胞。因此 TGF- β 1 也被认为是慢性炎症性疾病导致纤维化的诱因之一^[15]。

肿瘤坏死因子最初被认为是导致肿瘤坏死的因子，但还有研究表明肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 也参与调控大部分组织器官纤维化，并且组织器官纤维化程度与 TNF- α 的表达量呈正相关^[16-17]。除生长因子和肿瘤坏死因子外许多趋化因子对器官纤维化进程也存在调控作用^[18]。研究发现慢性免疫介导的系统性硬化症患者的皮肤和血清中存在高水平的 CC 基序趋化因子配体 24 (C-C motif chemokine ligand 24, CCL24) 和 CC 基序趋化因子受体 3 (C-C motif chemokine receptor 3, CCR3)，且 CCL24 与 CCR3 的表达水平与纤维化成正相关^[19]。

细胞分泌的促纤维化细胞因子还包括白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-22 (interleukin-22, IL-22) 和白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33)^[20]。大量研究表明，IL-1 β 和 IL-6 均是心、肝、肾等多种器官纤维化疾病的调控因子^[21-23]。IL-22 及其受体复合物通过多个通路参与动脉粥样硬化疾病

的调控, 而用 IL-22 中和剂则可显著减少病变面积^[24]。IL-33 的大量释放也可促进肝纤维化^[25]。

1.3.2 信号通路

对纤维化疾病调控通路进行研究后发现, 大多数纤维化器官中 TGF- β 、Wnt、蛋白激酶 Hippo (YAP/TAZ) 信号通路异常激活^[26], 其中 TGF- β 通路主要是调控通路^[27]。

试验结果表明小鼠皮下注射 TGF- β 1 可诱导注射部位纤维化病变, 中和 TGF- β 1 或使用 TGF- β 抑制剂则可改善纤维化病变程度。TGF- β /Smad 信号通路异常持续激活时通路受体 1 对下游蛋白 Smad2/Smad3 磷酸化, 磷酸化 Smad2/Smad3 与 Smad4 形成复合体并易位到细胞核中发挥调节作用, 从而促进 EMT 过程和 ECM 过度沉积维持纤维化表型^[27-29]。

除 TGF- β /Smad 信号通路外细胞外信号调节激酶 1/2、磷脂酰肌醇-3 激酶、c-Jun 氨基末端激酶和 p38 丝裂原活化蛋白激酶等非经典途径也在纤维化过程中与经典通路协同发挥调控作用, 促进并维持纤维化表型^[27]。

2 基于 2 型 EMT 干预组织器官纤维化的研究进展

长期以来组织器官纤维化一直被视为单向不可逆过程, 但也有证据表明纤维化过程是可逆的^[30]。Kim 等^[31]以及 Iwano 等^[32]分别利用荧光标记并追踪技术在体内试验中证实肾脏、肺脏在纤维化过程中均发现 EMT 现象, 且大部分间充质细胞主要由该器官的上皮细胞转化而来, 因此有人认为抗 EMT 也是一种抗纤维化方法^[33]。

2.1 靶向 TGF- β 抑制剂

靶向 TGF- β 抑制剂包括通过用反义寡核苷酸靶向 TGF- β mRNA 阻断其翻译过程、抑制配体与受体互作中和抗体、阻止受体结合的受体结构域免疫球蛋白融合物以及受体激酶抑制剂^[34]。这些抑制剂主要通过 TGF- β 通路受体和配体竞争性结合从而达到抑制细胞内 TGF- β 通路的激活, 减少 ECM 的沉积、抑制细胞向纤维样形态变化的目的^[35]。

但因 TGF- β 存在多种生物活性功能, 因此在使用 TGF- β 抑制剂还需注意潜在的不良炎症反应和对其他器官的毒副作用。此外在使用抑制剂时还需考虑与其他治疗药物的相互影响, 针对通路抑制剂的治疗方法还有许多研究有待进行。

2.2 天然生物活性物

研究发现一些从天然来源(植物)中分离出来的生物活性物在预防肺、肝、肾纤维化和癌症等疾病方面表现出了抗炎、抗纤维化、抗氧化和调节 EMT

的能力^[36]。没食子酸可通过抑制 I 型和 III 型胶原蛋白、纤维连接蛋白、Smad3 等纤维化蛋白的表达, 从而调控 EMT 进程并干预心、肺纤维化^[37-38]。Sutariya 等^[39]发现甜菜苷可通过调节 EMT 相关标志物表达和 TGF- β 通路激活抑制肾纤维化。因此天然来源活性物质与其作用靶点也是治疗和预防纤维化的潜在研究方向。

2.3 生物材料

随着交叉学科的发展, 生物材料也拥有调节瘢痕与组织再生的局部组织微环境, 改变 EMT 进程的功能^[40]。Horejset 等^[41]报道了一种基于生物材料体外靶向调节组织纤维化的方法, 他们将生物活性材料与层黏连蛋白 B₁ 链连接, 进而调控明胶酶的活性达到抑制 EMT 相关分子基因和蛋白质表达的目的, 抑制纤维化进程。也有研究表明将纳米生物材料二氧化钛纳米颗粒和二氧化硅纳米颗粒可通过作用于肝星状细胞, 促进胶原蛋白水解, 调控 EMT 进程并抑制纤维化相关表型^[42]。最新小鼠试验证明, 卡泊三醇纳米药物不仅易于在肝中积累并延长血液循环时间、抑制间质标志物表达, 还有较好的生物安全性^[43]。这些试验结果表明纳米生物医学材料的不断发展, 为研究 EMT 在纤维化中的作用、治疗纤维化疾病提供更加直接有效的方式。

3 纤维化治疗的展望

纤维化疾病存在类型复杂多样和多调控通路联级反应的特点。目前许多研究表明 EMT 在众多病理性纤维化疾病中发挥较大作用。而调控 EMT 的细胞外信号因子和 EMT 过程的标志物已确定, 且在体内和体外研究结果表明通过抑制 EMT 来靶向器官纤维化是一种可行方案。因此这些细胞因子和标志物可以在未来抗纤维化治疗的发展中进一步探索, 成为一种有效的治疗方向。

虽然慢性炎症中的 EMT 在促进组织器官纤维化过程中扮演重要角色, 但也在伤口修复、干细胞稳态和分化、先天及适应性免疫反应等正常生理过程中发挥重要作用^[4]。因此靶向 EMT 治疗纤维化疾病也可能会影响正常组织的稳态结构和微环境变化。对此我们需要更多的临床研究来确定 EMT 对纤维化疾病的正向调控作用和副作用, 通过多途径多学科仔细评估靶向 EMT 治疗方法的有效性、安全性以及抗纤维化预后效果, 为治疗纤维化疾病提供更有效更安全的治疗策略。

参考文献:

[1] WYNN T A, RAMALINGAM T R. Mechanisms of fibrosis: thera-

- peutic translation for fibrotic disease [J]. *Nat Med*, 2012, 18 (7): 1028–1040.
- [2] MARCONI G D, FONTICOLI L, RAJAN T S, et al. Epithelial–mesenchymal transition (EMT): the type–2 EMT in wound healing, tissue regeneration and organ fibrosis [J]. *Cells*, 2021, 10 (7): 1587.
- [3] ROEHLER N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis; mechanistic concepts and therapeutic perspectives [J]. *Cells*, 2020, 9 (4): 875.
- [4] KALLURI R, WEINBERG R A. The basics of epithelial–mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (6): 1420–1428.
- [5] DEBNATH P, HUIREM R S, DUTTA P, et al. Epithelial–mesenchymal transition and its transcription factors [J]. *Biosci Rep*, 2022, 42 (1): BSR20211754.
- [6] QI W, TWIGG S, CHEN X, et al. Integrated actions of transforming growth factor–1 and connective tissue growth factor in renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288 (4): F800–9.
- [7] STRUTZ F, OKADA H, LO C W, et al. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. [J]. *J Cell Biol*, 1995, 130 (2): 393–405.
- [8] OKADA H, BAN S, NAGAO S, et al. Progressive renal fibrosis in murine polycystic kidney disease: an immunohistochemical observation [J]. *Kidney Int*, 2000, 58 (2): 587–597.
- [9] PIERA–VELAZQUEZ S, LI Z, JIMENEZ S A. Role of endothelial–mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179 (3): 1074–1080.
- [10] JINDE K, NIKOLIC–PATERSON D J, HUANG X R, et al. Tubular phenotypic change in progressive tubulointerstitial fibrosis in human glomerulonephritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38 (4): 761–769.
- [11] RASTALDI M P, FERRARIO F, GIARDINO L, et al. Epithelial–mesenchymal transition of tubular epithelial cells in human renal biopsies [J]. *Kidney Int*, 2002, 62 (1): 137–146.
- [12] HARADA T, NABESHIMA K, HAMASAKI M, et al. Epithelial–mesenchymal transition in human lungs with usual interstitial pneumonia: quantitative immunohistochemistry [J]. *Pathol Int*, 2010, 60 (1): 14–21.
- [13] WARD C. Phenotype of airway epithelial cells suggests epithelial to mesenchymal cell transition in clinically stable lung transplant recipients [J]. *Thorax*, 2005, 60 (10): 865–871.
- [14] ZEISBERG M, HANAI J, SUGIMOTO H, et al. BMP – 7 counteracts TGF– β 1–induced epithelial–to–mesenchymal transition and reverses chronic renal injury [J]. *Nat Med*, 2003, 9 (7): 964–968.
- [15] LEE J H, MASSAGUÉ J. TGF– β in developmental and fibrogenic EMTs [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86: 136–145.
- [16] WEN Y, LU X, REN J, et al. KLF4 in macrophages attenuates TNF α –mediated kidney injury and fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30 (10): 1925–1938.
- [17] WREE A, MCGEOUGH M D, INZAUGARAT M E, et al. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis; roles of IL–17 and TNF in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (2): 736–749.
- [18] ZLOTNIK A, YOSHIE O. The chemokine superfamily revisited [J]. *Immunity*, 2012, 36 (5): 705–716.
- [19] LEVY H, GLUSCHNAIDER U, BALBIR–GURMAN A, et al. The role of CCL24 in systemic sclerosis [J]. *Ramban Maimonides Med J*, 2023, 14 (3): e0016.
- [20] FANG D, CHEN B, LESCOAT A, et al. Immune cell dysregulation as a mediator of fibrosis in systemic sclerosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18 (12): 683–693.
- [21] LI R, GUO Y, ZHANG Y, et al. Salidroside ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting the TLR4/NF– κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (5): 1103.
- [22] WU Q, LIU H, LIAO J, et al. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL–1 β –induced IL–6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110384.
- [23] MRIDHA A R, WREE A, ROBERTSON A A B, et al. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice [J]. *J Hepatol*, 2017, 66 (5): 1037–1046.
- [24] SHI L, JI Q, LIU L, et al. IL–22 produced by Th22 cells aggravates atherosclerosis development in ApoE^{–/–} mice by enhancing DC–induced Th17 cell proliferation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (5): 3064–3078.
- [25] KOTSIUO O S, GOURGOULIANIS K I, ZAROGIANNIS S G. IL–33/ST2 axis in organ fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2432.
- [26] PIERSMA B, BANK R A, BOERSEMA M. Signaling in fibrosis: TGF– β , WNT, and YAP/TAZ converge [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 2: 59.
- [27] PENG D, FU M, WANG M, et al. Targeting TGF– β signal transduction for fibrosis and cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21 (1): 104.
- [28] SU J, MORGANI S M, DAVID C J, et al. TGF– β orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB1 [J]. *Nature*, 2020, 577 (7791): 566–571.
- [29] CHAKRAVARTHY A, KHAN L, BENSLENER N P, et al. TGF– β –associated extracellular matrix genes link cancer – associated fibroblasts to immune evasion and immunotherapy failure [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 4692.
- [30] JUN J I, LAU L F. Resolution of organ fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (1): 97–107.
- [31] KIM K K, KUGLER M C, WOLTERS P J, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops *in vivo* during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2006, 103 (35): 13180–13185.
- [32] IWANO M, PLIETH D, DANOFF T M, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110 (3): 341–350.
- [33] LI M, LUAN F, ZHAO Y, et al. Epithelial – mesenchymal transition: an emerging target in tissue fibrosis [J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241 (1): 1–13.
- [34] AKHURST R J, HATA A. Targeting the TGF β signalling pathway in disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11 (10): 790–811.
- [35] COLAK S, TEN DIJKE P. Targeting TGF– β signaling in cancer [J]. *Trends in Cancer*, 2017, 3 (1): 56–71.
- [36] AVILA–CARRASCO L, MAJANO P, SÁNCHEZ–TOMÉRO J A, et al. Natural plants compounds as modulators of epithelial–to–mesenchymal transition [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 715.
- [37] RYU Y, JIN L, KEE H J, et al. Gallic acid prevents isoproterenol–

- induced cardiac hypertrophy and fibrosis through regulation of JNK2 signaling and Smad3 binding activity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 (1): 34790.
- [38] JIN L, PIAO Z H, SUN S, et al. Gallic acid attenuates pulmonary fibrosis in a mouse model of transverse aortic contraction-induced heart failure [J]. *Vascular Pharmacol*, 2017, 99: 74–82.
- [39] SUTARIYA B, SARAF M. Betanin, isolated from fruits of opuntia elatior Mill attenuates renal fibrosis in diabetic rats through regulating oxidative stress and TGF- β pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 198: 432–443.
- [40] MORGAN E L, CHEN Z, VAN WAES C. Regulation of NF κ B signalling by ubiquitination: a potential therapeutic target in head and neck squamous cell carcinoma? [J]. *Cancers*, 2020, 12 (10): 2877.
- [41] HOREJS C M, ST-PIERRE J P, OJALA J R M, et al. Preventing tissue fibrosis by local biomaterials interfacing of specific cryptic extracellular matrix information [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1): 15509.
- [42] PENG F, TEE J K, SETYAWATI M I, et al. Inorganic nanomaterials as highly efficient inhibitors of cellular hepatic fibrosis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10 (38): 31938–31946.
- [43] ZHANG Y, WANG L, SHAO J, et al. Nano-calcipotriol as a potent anti-hepatic fibrosis agent [J]. *MedComm*, 2023, 4 (5): e354.